

22. 4. 2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 4月24日

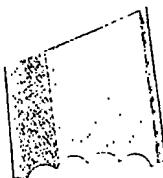
出願番号
Application Number: 特願2003-119710

[ST. 10/C]: [JP2003-119710]

RECEIVED
21 MAY 2004

WIPO PCT

出願人
Applicant(s): ダイセル化学工業株式会社

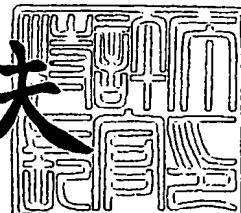


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月29日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 103DK025

【提出日】 平成15年 4月24日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07B 57/00

【発明者】

【住所又は居所】 愛知県名古屋市東区矢田町 2-66-222

【氏名】 岡本 佳男

【発明者】

【住所又は居所】 愛知県春日井市神屋町 654-265

【氏名】 山本 智代

【特許出願人】

【識別番号】 000002901

【氏名又は名称】 ダイセル化学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100087642

【弁理士】

【氏名又は名称】 古谷 聰

【電話番号】 03(3663)7808

【選任した代理人】

【識別番号】 100076680

【弁理士】

【氏名又は名称】 溝部 孝彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100091845

【弁理士】

【氏名又は名称】 持田 信二

【選任した代理人】

【識別番号】 100098408

【弁理士】

【氏名又は名称】 義経 和昌

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 200747

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

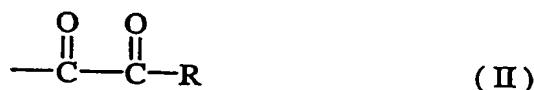
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学異性体用分離剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 多糖が有するヒドロキシル基の水素原子の少なくとも一部が、下記一般式(I)及び(II)で示される原子団の少なくとも一種と置換された多糖誘導体を有効成分とする光学異性体用分離剤。

【化1】

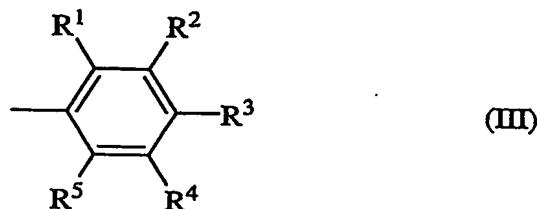


(式中、Rは置換もしくは無置換の芳香族基、又は直鎖状、分枝鎖状もしくは環状の脂肪族基である。)

【請求項2】 前記多糖がセルロース又はアミロースである請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項3】 前記一般式(I)及び(II)中のRが下記一般式(III)で示されるものである請求項1記載又は2記載の光学異性体用分離剤。

【化2】

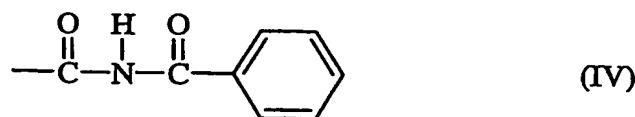


(式中、R¹～R⁵は同じであっても異なっていてもよく、水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、シロキシ基、アルキルチオ基から選ばれる原子又は基である。)

【請求項4】 前記一般式(III)中のR¹～R⁵が水素、ハロゲン及びアルキル基から選ばれる原子又は基である請求項3記載の光学異性体用分離剤。

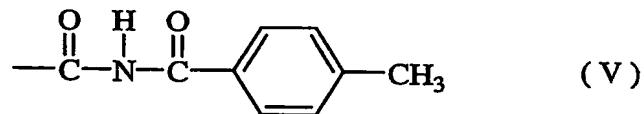
【請求項5】 前記一般式(I)が下記式(IV)で示されるものである請求項1又は2記載の光学異性体用分離剤。

【化3】



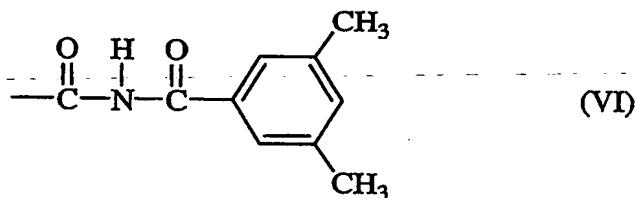
【請求項6】 前記一般式(I)が下記式(V)で示されるものである請求項1又は2記載の光学異性体用分離剤。

【化4】



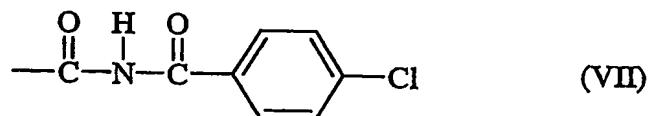
【請求項7】 前記一般式(I)が下記式(VI)で示されるものである請求項1又は2記載の光学異性体用分離剤。

【化5】



【請求項8】 前記一般式(I)が下記式(VII)で示されるものである請求項1又は2記載の光学異性体用分離剤。

【化6】



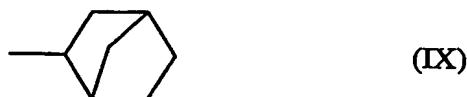
【請求項9】 前記一般式(I)及び(II)中のRが下記式(VIII)で示されるものである請求項1又は2記載の光学異性体用分離剤。

【化7】



【請求項10】 前記一般式(I)及び(II)中のRが下記式(IX)で示されるものである請求項1又は2記載の光学異性体用分離剤。

【化8】



【請求項11】 前記一般式(I)及び(II)中のRが下記式(X)で示されるものである請求項1又は2記載の光学異性体用分離剤。

【化9】



【請求項12】 クロマトグラフィーの固定相として使用する請求項1～11のいずれかに記載の光学異性体用分離剤。

【請求項13】 連続式液体クロマトグラフィーの固定相として使用する請求項1～11のいずれかに記載の光学異性体用分離剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、化合物の分離法、特にクロマトグラフィー法による光学異性体の分離に適した光学異性体用分離剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

実像と鏡像の関係を有する光学異性体は物理的、化学的性質、例えば沸点、融点、溶解度などの物性が全く同一であるが、生体に対する相互作用、例えば味、匂いなどの生理活性に差異がみられるケースが往々にしてある。特に医薬品の分野においては、光学異性体間でその薬効、毒性の点で顕著な差が見られる場合が高い確率で予想されるため、厚生省の医薬品製造指針には、「当該薬物がラセミ体である場合には、それぞれの異性体について、吸収、分布、代謝、排泄動態を検討しておくことが望ましい」と記載されている。

【0003】

先に述べたように光学異性体は、物理的、化学的性質、例えば沸点、融点、溶解度といった物性は全く同一であるために、古典的な通常の分離手段では分析できないことが致命的となっていたため、幅広い種類の光学異性体を簡便に、かつ精度良く分析する技術の研究が精力的に行われてきた。

【0004】

そしてこれら要求に応える分析手法として、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による光学分割法、とくにHPLC用光学異性体分離用カラムによる光学分割方法が進歩してきた。ここで言う光学異性体分離用カラムでは、不斉識別剤そのもの、あるいは不斉識別剤を適当な担体上に担持させたキラル固定相が使用されている。例えば、光学活性ポリメタクリル酸トリフェニルメチル (特開昭57-150432号公報参照) 、セルロース、アミロース誘導体 (Y. Okamoto, M. Kawashima and K. Hatada, J. Am. Chem. Soc., 106, 5337, 1984) 、タンパクであるオボムコイド (特開昭63-307829) 等が開発されている。

【0005】

数あるこれらHPLC用キラル固定相の中でも、セルロース、アミロース誘導体をシリカゲル上に担持させた光学分割カラムは、極めて幅広い化合物に対し、高い不斉識別能を有することが知られている。

【0006】

最近では、HPLC用キラル固定相と擬似移動床法を組み合わせた工業規模での光学活性体液体クロマト法分取の検討が進められ (Phram Tech Japan 12, 43) 、

更に、単に完全分離するのみならずクロマト分取生産性を向上させるために、分取目的化合物に対してさらによく分ける、すなわちより大きな分離係数（ α 値）をもったキラル固定相が求められ、大きな α 値を持った不斉識別能力の高い多糖誘導体を見出す研究が精力的に行われている。

【0007】

【特許文献1】

特開昭57-150432号公報

【特許文献2】

特開昭63-307829号公報

【非特許文献1】

Y. Okamoto, M. Kawashima and K. Hatada, J. Am. Chem. Soc., 106, 5337, 1984

【非特許文献2】

Phram Tech Japan 12, 43

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、クロマトグラフィー等で利用するキラル固定相として適した、より大きな α 値を持った不斉識別能力の高い多糖誘導体を有効成分とする光学異性体用分離剤を提供することを課題とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

従来、キラル固定相として、セルロース誘導体やアミロース誘導体、特にフェニルカルバメート誘導体が高い光学分割能を有することが知られており、その中でも、フェニル基の水素原子がアルキル基又はハロゲン原子で置換されたものが、高い光学分割能を有することが知られている。

【0010】

そして、カルバメート基とフェニル基の間にメチレン基が存在すると光学分割能が著しく低下し、前記メチレン基の水素の一つをメチル基で置換したものは高い光学分割能を有することが知られており、更にメチレン基部分に余り嵩高い基を導入すると、返って光学分割能が低下することを見出した。

【0011】

以上の知見を元に研究を進めた結果、本発明者は、カルバメート基とフェニル基の間にカルボニル基を導入することで、より高い α 値を有する多糖誘導体が得られることを見出し、本発明を完成したものである。

【0012】

本発明は、課題の解決手段として、多糖が有するヒドロキシル基の水素原子の少なくとも一部が、下記一般式(I)及び(II)で示される原子団の少なくとも一種と置換された多糖誘導体を有効成分とする光学異性体用分離剤を提供する。

【0013】

【化10】



【0014】

(式中、Rは置換もしくは無置換の芳香族基、又は直鎖状、分枝鎖状もしくは環状の脂肪族基である。)

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明の光学異性体用分離剤で用いる多糖誘導体は、多糖が有するヒドロキシル基の水素原子の少なくとも一部が一般式(I)及び(II)で示される原子団の少なくとも一種で置換されたものである。

【0016】

多糖は、合成多糖、天然多糖及び天然物変成多糖のいずれかを問わず、光学活性であればいかなるものでもよいが、好ましくは結合様式の規則性の高いものが望ましい。

【0017】

例示すれば $\beta-1$ 、4-グルカン(セルロース)、 $\alpha-1$ 、4-グルカン(ア

ミロース、アミロペクチン)、 $\alpha-1$ 、6-グルカン(デキストラン)、 $\beta-1$ 、6-グルカン(ブスツラン)、 $\beta-1$ 、3-グルカン(例えばカードラン、シゾフィラン等)、 $\alpha-1$ 、3-グルカン、 $\beta-1$ 、2-グルカン(Crown Gall多糖)、 $\beta-1$ 、4-ガラクタン、 $\beta-1$ 、4-マンナン、 $\alpha-1$ 、6-マンナン、 $\beta-1$ 、2-フラクタン(イヌリン)、 $\beta-2$ 、6-フラクタン(レバン)、 $\beta-1$ 、4-キシラン、 $\beta-1$ 、3-キシラン、 $\beta-1$ 、4-キトサン、 $\alpha-1$ 、4-N-アセチルキトサン(キチン)、プルラン、アガロース、アルギン酸等であり、アミロースを含有する澱粉も含まれる。

【0018】

これらの中では、高純度の多糖を容易に入手できるセルロース、アミロース、 $\beta-1$ 、4-キシラン、 $\beta-1$ 、4-キトサン、キチン、 $\beta-1$ 、4-マンナン、イヌリン、カードラン等が好ましく、特にセルロース、アミロースが好ましい。

【0019】

多糖の数平均重合度(1分子中に含まれるピラノースあるいはフラノース環の平均数)は5以上、好ましくは10以上であり、特に上限はないが、1000以下であることが取り扱いの容易さの点で望ましい。

【0020】

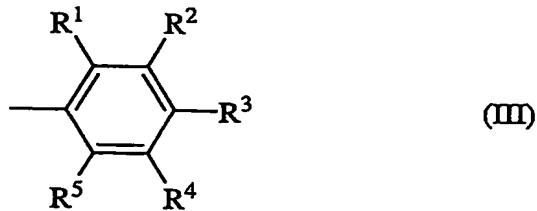
多糖が有するヒドロキシル基の水素原子の少なくとも一部を置換する原子団は、一般式(I)及び(II)で示されるものであり、例えば、下記のものを挙げることができる。

【0021】

① 一般式(I)及び(II)中のRが下記一般式(III)で示されるもの。

【0022】

【化11】



【0023】

(式中、R¹～R⁵は同じであっても異なっていてもよく、水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、シロキシ基、アルキルチオ基から選ばれる原子又は基である。)

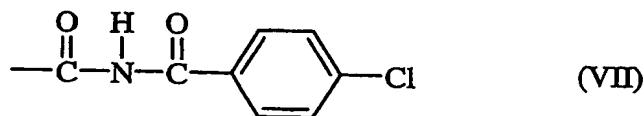
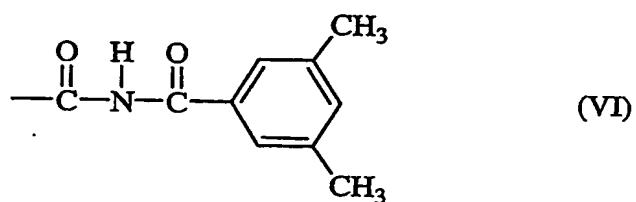
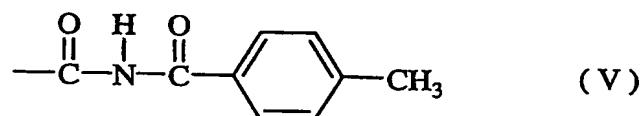
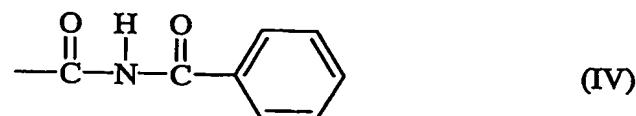
一般式(3)中のR¹～R⁵は、水素、ハロゲン及びアルキル基から選ばれる原子又は基が好ましい。

【0024】

② 一般式(I)の原子団が下記式(IV)、(V)、(VI)及び(VII)から選ばれるもの。

【0025】

【化12】

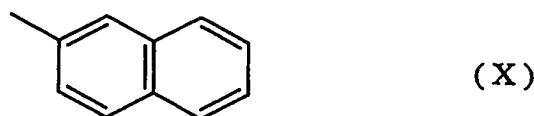


【0026】

③ 一般式 (I) 及び (II) 中の R が下記式 (VIII) 、 (IX) 及び (X) から選ばれるもの。

【0027】

【化13】



【0028】

多糖誘導体は、同じ原子団が多糖に結合した多糖誘導体であっても良いし、異なる種類の原子団が多糖に結合した糖誘導体であっても良く；多糖誘導体における原子団の分布は、均等であっても良いし、偏りがあっても良く；多糖誘導体の単糖ユニットに結合する前記原子団の個数は、全ての単糖ユニットにおいて同じであっても良いし、異なっていても良く；多糖誘導体の単糖ユニットに結合する前記原子団の位置は、単糖ユニットにおける特定の水酸基の位置であっても良いし、特に規則性がなくても良い。

【0029】

本発明で用いる多糖誘導体は、多糖と、多糖が有するヒドロキシル基と反応し得る官能基を有する化合物（但し、一般式（I）又は（II）の原子団を形成しうる化合物）とを反応させて得ることができる。

【0030】

このような化合物としては、芳香族又は脂肪族カルボン酸、酸塩化物、酸無水物、酸エステル等のカルボン酸誘導体、芳香族又は脂肪族イソシアノ酸誘導体を用いることができる。

【0031】

本発明の光学異性体用分離剤は、多糖誘導体を担体に担持させたもの、多糖誘導体自体を破碎又は球状粒子化したものにすることができる。ここで言う担持とは、担体上に多糖誘導体が固定化されていることであり、担持方法として、多糖誘導体と担体との間の物理的な吸着、担体との間の化学結合、多糖誘導体同士の化学結合、第三成分の化学結合、多糖誘導体への光照射、ラジカル反応等の方法を適用することができる。

【0032】

担体としては、多孔質有機担体及び多孔質無機担体が挙げられ、好ましくは多孔質無機担体である。多孔質有機担体として適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等からなる高分子物質であり、多孔質無機担体として適当なものは、シリカ、アルミナ、マグネシア、ガラス、カオリン、酸化チタン、ケイ酸塩、ヒドロキシアパタイトなどである。

【0033】

特に好ましい担体はシリカゲルであり、シリカゲルの粒径は0.1 μm ～10 μm 、好ましくは1 μm ～300 μm 、更に好ましくは1 μm ～100 μm であり、平均孔径は10 Å～100 μm 、好ましくは50 Å～50,000 Åである。表面は残存シラノールの影響を排除するために表面処理が施されていることが望ましいが、全く表面処理が施されていなくても問題ない。

【0034】

担体上への多糖誘導体の担持量は、光学異性体用分離剤100質量部に対して、1～100質量部が好ましく、更に5～60質量部が好ましく、特に10～40質量部が望ましい。

【0035】

また多糖誘導体自体を破碎又は球状粒子化するときは、乳鉢等を用いることで得られた破碎状又は球状の多糖誘導体は、分級して粒度を揃えておくことが望ましい。

【0036】

本発明の光学異性体用分離剤は、クロマトグラフィーの固定相として用いることができ、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、電気泳動等に適用することができ、特に（連続式）液体クロマトグラフィー法、薄層クロマトグラフィー、電気泳動に好適である。また、クロマトグラフィー用分離剤のみならず、ホストゲスト分離剤、膜分離、液晶材料への応用も可能である。

【0037】

本発明の光学異性体用分離剤、それを用いたクロマトグラフィーの固定相、連続式液体クロマトグラフィーの固定相は、特に医薬品、食品、農薬、香料の分析において、幅広いキラル化合物を、高い分離係数をもって光学分割する光学異性体分析技術に適している。

【0038】

【実施例】

本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお以下の例における保持係数（ k' ）、分離係数（ α ）は下式

で定義される。

【0039】

保持係数 (k')

$k' = [(\text{対掌体の保持時間}) - (\text{デッドタイム})] / \text{デッドタイム}$

(デッドタイムは、Tri-tert-butylbenzeneの溶出時間をデッドタイムとした。)

分離係数 (α)

$\alpha = (\text{より強く保持される対掌体の保持係数}) / (\text{より弱く保持される対掌体の保持係数})$

合成例1 (ベンゾイルイソシアナート(1)の合成)

ベンズアミドと塩化オキサリルを、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中、窒素雰囲気下で、60°Cで6時間攪拌させて合成した。得られたベンゾイルイソシアナートを減圧蒸留により生成した (61°C / 4 mmHg)。

【0040】

合成例2 (4-メチルベンゾイルイソシアナート(2)の合成)

p-トルアミドと塩化オキサリルを、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中、窒素雰囲気下で、60°Cで6時間攪拌させて合成した。得られた4-メチルベンゾイルイソシアナートを減圧蒸留により生成した (86°C / 4 mmHg)。

【0041】

合成例3 (4-クロロベンゾイルイソシアナート(3)の合成)

4-クロロベンズアミドと塩化オキサリルを、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中、窒素雰囲気下で、60°Cで6時間攪拌させて合成した。得られた4-クロロベンゾイルイソシアナートを減圧蒸留により生成した (93°C / 6 mmHg)。

【0042】

合成例4 (塩化3,5-ジメチルベンゾイル(4)の合成)

水浴で冷やしながら、窒素雰囲気下で、3,5-ジメチル安息香酸に塩化チオニルを徐々に加えていき、全て添加し終わった後、80°Cに加温して反応させることにより合成した。

【0043】

合成例5 (3,5-ジメチルベンズアミド(5)の合成)

塩化3,5-ジメチルベンゾイルと炭酸アンモニウムを、ジエチルエーテル中、窒素雰囲気下で、室温で4時間攪拌させて合成した。

【0044】

合成例6 (3,5-ジメチルベンゾイルイソシアナート(6)の合成)

塩化3,5-ジメチルベンゾイルと塩化オキサリルを、ジメチルスルホキシド(DMSO)中、窒素雰囲気下で、60℃で6時間攪拌させて合成した。得られた3,5-ジメチルベンゾイルイソシアナートを減圧蒸留により生成した(104℃/8mmHg)。

【0045】

実施例1～7

①多糖ベンゾイルカルバメート誘導体(7)～(13)の製造

窒素雰囲気下、多糖(セルロース又はアミロース)に、ピリジン又はジメチルスルホキシドを多糖1gに対して20ml加え、対応するイソシアナート(1)～(3)、(6)を多糖のヒドロキシル基に対して1.5当量加えて加熱攪拌し、表1に示す多糖ベンゾイルカルバメート誘導体(7)～(13)を得た。

【0046】

【表1】

実施例	インシナートの種類	多糖(㌘)	種類	収量(㌘)	収率(%)	多糖ペソイルカルバメート誘導体			分析値	計算値	分析値	計算値	分析値	計算値	N(%)
						C(%)	H(%)	N(%)							
1	4-メチルペソイル-イソシアナート(2)	セルロース(0.40)	セルローストリス(4-メチルペソイルカルバメート)(7)	1.37	86	58.61	61.39	5.18	4.80	5.98	6.51				
2	4-クロロペソイル-イソシアナート(3)	セルロース(0.30)	セルローストリス(4-クロロペソイルカルバメート)(8)	1.09	83	48.09	50.97	3.41	3.14	6.12	5.94				
3	3,5-ジメチルペソイル-イソシアナート(6)	セルロース(0.10g)	セルローストリス(3,5-ジメチルペソイルカルバメート)(9)	0.31	74	62.84	62.87	5.54	5.42	4.22	6.11				
4	ペソイルペソイル-イソシアナート(1)	アミロース(0.13)	アミローストリス(ペソイルカルバメート)(10)	0.39	79	57.09	59.70	4.46	4.14	6.78	6.96				
5	4-メチルペソイル-イソシアナート(2)	アミロース(0.40)	アミローストリス(4-メチルペソイルカルバメート)(11)	1.42	90	59.23	61.39	5.11	4.80	6.32	6.51				
6	4-クロロペソイル-イソシアナート(3)	アミロース(0.30)	アミローストリス(4-クロロペソイルカルバメート)(12)	1.14	87	48.65	50.97	3.29	3.14	6.18	5.94				
7	3,5-ジメチルペソイル-イソシアナート(6)	アミロース(0.10)	アミローストリス(3,5-ジメチルペソイルカルバメート)(13)	0.30	73	62.60	62.87	5.50	5.42	4.26	6.11				

【0047】

②シリカゲルの表面処理

多孔質シリカゲル（粒径7 μ m）を、3-アミノプロピルトリエトキシシランと反応させることにより、アミノプロピルシラン処理（APS処理）を施した。

【0048】**③液体クロマトグラフィー用充填剤作製**

上記②で得たシリカゲル0.9gに、上記①で得た多糖ベンゾイルカルバメート誘導体(7)～(13)0.225gを、各々テトラヒドロフラン（THF）、又はジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解させ、均一に塗布した後、溶媒を減圧留去することにより、シリカゲルに目的の多糖誘導体が担持した光学異性体用充填剤を得た。

【0049】**④液体クロマトグラフィー用カラム作製**

上記③で得た充填剤を、0.2cm ϕ ×25cmLのステンレス製カラムにスラリー充填法により加圧、充填を行い光学異性体分離カラムの作製を行った。

【0050】**応用例1**

実施例で作製された光学異性体分離カラムを用い、液体クロマトグラフィー法により、下記に示す10の化合物の不斉識別能力（保持係数 k' 値、分離係数 α 値）の評価を行った。結果を表2に示す。

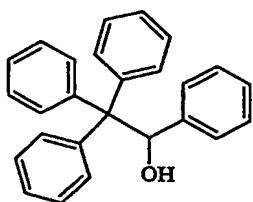
【0051】

【化14】

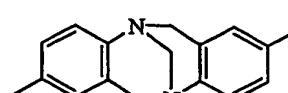
化合物 1



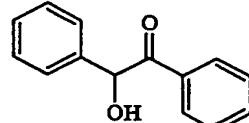
化合物 2



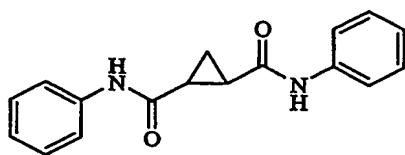
化合物 3



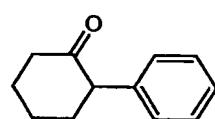
化合物 4



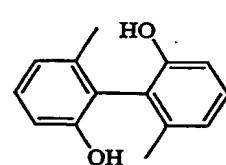
化合物 5



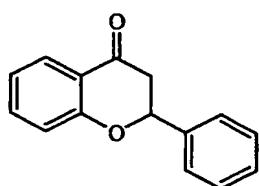
化合物 6



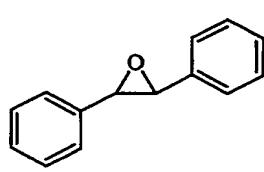
化合物 7



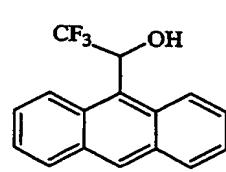
化合物 8



化合物 9



化合物 10



【0052】

【表2】

多糖誘導体	実施例1		実施例2		実施例3		実施例4		実施例5		実施例6		実施例7	
	k_1'	α												
化合物1	0.30	~1	0.12	~1	0.48	~1	0.63	1.00	0.41	~1	0.49	~1	0.29	~1
化合物2	0.53	~1	0.17	~1	1.25	~1	0.66	1.00	0.68	1.00	0.47	~1	0.58	~1
化合物3	0.29	1.00	0.11	~1	0.79	~1	0.52	~1	0.45	~1	0.48	~1	0.50	~1
化合物4	1.84	1.13	0.67	~1	3.89	1.08	2.82	1.09	2.60	1.14	2.38	1.11	1.72	1.23
化合物5	1.12	1.43	0.36	~1	2.19	1.81	1.96	1.34	2.02	1.14	1.41	1.60	1.36	~1
化合物6	0.55	~1	0.20	~1	1.33	1.10	0.79	~1	0.59	~1	0.61	~1	0.58	1.24
化合物7	1.56	1.09	0.54	~1	2.01	1.27	1.39	1.16	1.42	~1	1.07	1.20	0.49	~1
化合物8	0.64	~1	0.16	1.00	1.80	1.00	0.98	~1	0.84	1.00	0.88	1.00	1.02	1.00
化合物9	0.66	~1	0.07	~1	0.63	~1	0.28	~1	0.27	~1	0.26	~1	0.32	1.17
化合物10	2.02	1.18	0.36	1.00	4.81	1.08	1.68	1.00	2.41	1.03	0.80	1.00	2.03	1.00

【0053】

(分析条件)

移動相：ヘキサン/2-プロパノール=90/10(v/v)、流速：0.1ml/min.、検出：25

4nm

温度：25℃

【0054】

【発明の効果】

本発明の光学異性体用分離剤は、光学分割能が優れている。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高い分離性能を有する光学異性体用分離剤の提供。

【解決手段】 セルロース又はアミロース等の多糖が有するヒドロキシル基の水素原子の少なくとも一部が、下記一般式 (I) 及び (II) で示される原子団の少なくとも一種と置換された多糖誘導体を有効成分とする光学異性体用分離剤。

【化1】



(式中、R は置換もしくは無置換の芳香族基、又は直鎖状、分枝鎖状もしくは環状の脂肪族基である。)

【選択図】 なし

特願 2003-119710

出願人履歴情報

識別番号 [000002901]

1. 変更年月日 1990年 8月28日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪府堺市鉄砲町1番地
氏 名 ダイセル化学工業株式会社